Aus der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Calw
Chefarzt: Professor Dr. W. Mayer

Beitrag zur klinischen Wirkung des Heparins

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
BERND WALZ
aus Bruchsal

1979

Aus der Chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Calw
Chefarzt: Professor Dr. W. Mayer

Beitrag zur klinischen Wirkung des Heparins

INAUGURAL – DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard–Karls–Universität
Tübingen

vorgelegt von
BERND WALZ
aus Bruchsal

1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. Dr. N. Schwenzer

Berichterstatter: Professor Dr. W. Mayer
(Professor Dr. L. Koslowski)

gedruckt bei Fa. H.J. Köhler , Reprografischer Betrieb , 74 Tübingen , Neue Str.11

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

		Seite
1.	E I N L E I T U N G	1
2.	GESCHICHTE DER BLUTGERINNUNG	2
3.	ZUSAMMENSETZUNG und WIRKUNG des HEPARINS	3
4.	PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN zur ENTSTEHUNG der POSTOPERATIVEN THROMBOEMBOLIEN	8
5.	PROBLEMSTELLUNG der VORLIEGENDEN ARBEIT	10
6.	EIGENE METHODIK	11
7.	ERGEBNISSE	12
8.	BESPRECHUNG und DISKUSSION der ERGEBNISSE	26
9.	ZUSAMMENFASSUNG	32
10.	LITERATURVERZEICHNIS	34

BEITRAG ZUR KLINISCHEN WIRKUNG DES HEPARINS

E I N L E I T U N G

Die postoperative und posttraumatische Thrombose und ihre Komplikationen, die Thromboembolie, sind ein erstrangiges Problem vorwiegend operativer Disziplinen. Jedem Eingriff folgt eine Zeitspanne erhöhter Thromboembolie-gefahr. Tödliche Lungenembolien treffen nicht selten Kranke, die allem Anschein nach einen ungestörten postoperativen Verlauf und Befinden bieten. Die tödliche Lungenembolie weist in den letzten Jahren trotz großer Fortschritte der prä- und postoperativen Behandlung, Anästhesie, Operationstechnik und fortschreitender Embolie-bekämpfung eher ansteigende Tendenz.

Statistische Angaben über tödliche Lungenembolien nach operativen Eingriffen schwanken zwischen 0,1 und 0,5 % der Operierten, bei Sezierten zwischen 3 und 18 %.

Als VIRCHOW vor ungefähr 130 Jahren autoptisch gefundene Gerinnsel in der Lungenarterie, nach dorthin verschleppt von den Beinbeckenvenen, erkannt hatte, hat es an Versuchen nicht gefehlt, embolieverhindernde Substanzen und Methoden zu entwickeln, die ein lokales oder temporäres Zuviel an Gerinnbarkeit des Blutes weitgehend zu verhindern suchen, um damit die Gefahr einer Thrombose abzufangen.

GESCHICHTE DER BLUTGERINNUNG

Die ersten Beobachtungen zur Blutgerinnung sind von den griechischen Naturphilosophen aufgezeichnet worden. Hippokrates (4. vor Chr.Jahrh.) erwähnt in einer Schrift, daß Blut von Opfertieren, wenn es erkaltet, gerinnt.

Im 17. und 18. Jahrhundert und 19. Jahrhundert wurden nach und nach die einzelnen Gerinnungskomponenten bekannt.

WILLIS konnte im 17. Jahrhundert Serum von Fibringerinnsel trennen. MALPIGHI nannte dieses Fadengerinnsel Fibrin. 1845 bis 61 entdeckten BUCHMANN und SCHMIDT das Thrombin, 1859 fand DENNIS das Fibrinogen, 1904 entwickelte MORAWITZ die klassische Gerinnungstheorie. 1914 wiesen BORDET und DELANGE das Prothrombin nach.

Die älteste gerinnungshemmende Behandlung ist die Verwendung des Blutegels.

Im 17. Jahrhundert wurden von Böhmen über Bayern Blutegel nach Frankreich gesandt zu sogenannten Aderlässen. In der ersten Hälfte des vorigen Jahrhunderts war der Handel mit Blutegeln für Hamburger Kaufleute ein blühender Erwerbszweig.

In Vierlanden war ein Blutegelzentrum. Dort wurden die Teiche ausgebeutet. Frauen und Männer stiegen bis zu den Hüften nackt in das Wasser, im Nu waren die Beine der Menschen mit Blutegeln übersäht.

In Beuteln verpackt wurden die Blutegel sofort in Marsch gesetzt. In Hamburg wurden die Egel Ärzten, Apothekern und Badern zum Verkauf angeboten. Die Blutegelzüge wurden bis an den Ural ausgedehnt.
Ein Hamburger Apotheker mit Namen Biber hatte stets 200.000 Blutegel auf Lager. Er schickte diese nach Südamerika-Westindien. Der Handel blühte bis zum Jahr 1914.

Mit der Entdeckung des Heparins, des ersten körpereigenen Antikoagulans, durch McLEAN 1916, seiner Darstellung durch HOWELL (1918) und der Analyse des chemischen Aufbaus durch JORPES (1935) begann ein wichtiger Abschnitt für die Erforschung der Physiologie und Pathophysiologie der Blutgerinnung. Eine große Anzahl von Gerinnungsspezialisten halten heute Heparin für das optimale gerinnungshemmende Mittel. Ein Nachteil der Medikation mit Heparin besteht darin, daß es nur parenteral angewandt werden kann.

H E P A R I N - chemische Zusammensetzung und chemische WIRKUNG

Heparin ist ein phosphorfreies stickstoffhaltiges Kohlenhydrat, bestehend aus Glucuronsäure. Hexosamin und Esterschwefelsäure mit einem Schwefelgehalt von 11,5 bis 13,5 %.

Zwischen Heparinen unterschiedlicher Tierarten und Geweben gibt es große Unterschiede im Schwefelgehalt und in der Polymerisation. Die Zusammensetzung der verschiedenen Heparine ist genau bekannt, trotzdem ist es bisher nicht gelungen, Heparin synthetisch herzustellen.

Heparin ist thermostabil, resistent gegenüber der Wirkung der meisten Enzyme. Mit steigendem Schwefelgehalt des Heparins nimmt die Resistenz gegenüber saurer Hydrolyse zu. Heparin bildet pH-Komplexe mit Farbstoffen wie Toluidinblau oder Trypanblau.

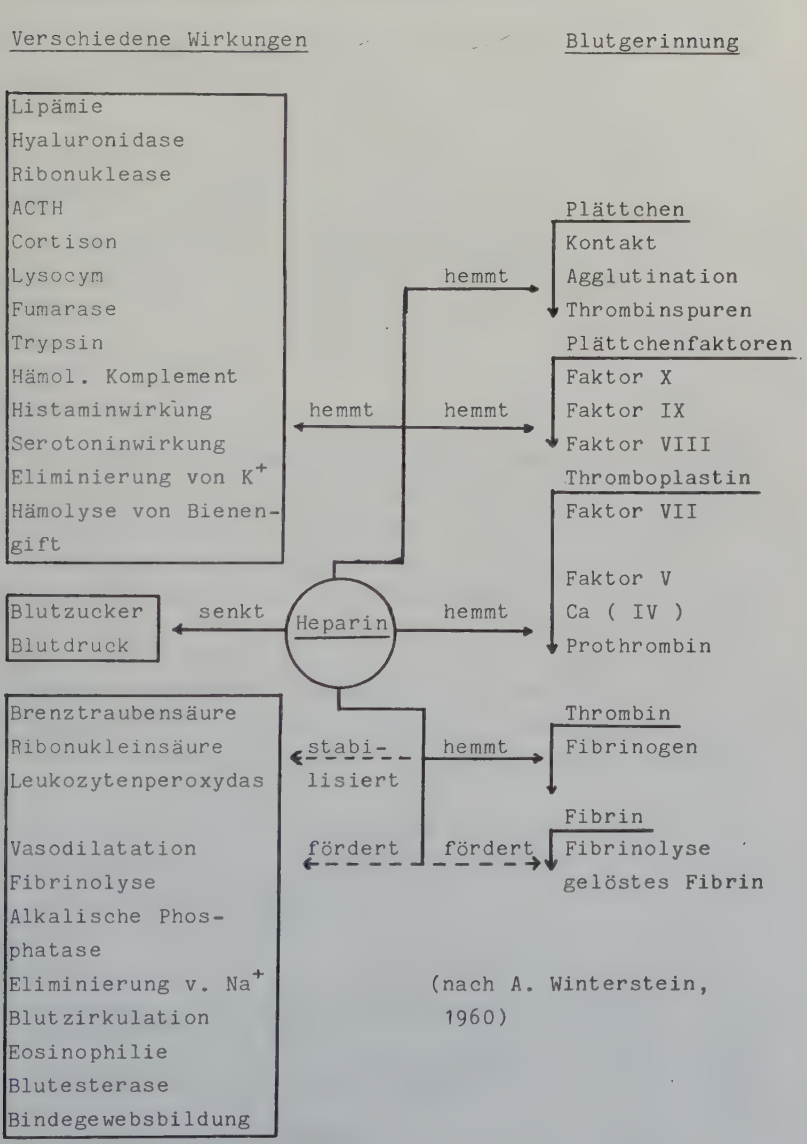
Es kommt zur Verkürzung der Wellenlänge des vom Farbstoff absorbierten Lichtes, dadurch entstehen neue Banden und somit neue Farben (Metachromasie).

Nach COPLEY verfärbt eine i.E. Heparin 25,4 Gamma Toluidinblau, dabei wird das Heparin inaktiviert.
Heparin wird durch Protamine, Histone, Eiweißkörper gefällt. Bei der Abwehr von allergischen und anaphylaktischen Zuständen hat Heparin eine bestimmte Funktion. So wird beim Histaminschock Heparin aus den Mastzellen freigesetzt, wodurch Histamin an Heparin gebunden wird.

Heparin hat eine starke Affinität zu Bluteiweißkörpern (Albumine und Globuline). Es kann mit ihnen Proteinkomplexe bilden, imsauren Milieu bildet 1 Mol Heparin plus 2 Mol Rinderalbumin stabile Komplexe.

Heparin wirkt sowohl auf den Gefäßinhalt als auf die Gefäßwand. Auf die Gefäßwand wirkt Heparin dilatorisch, spasmolytisch und damit blutdrucksenkend. Verbesserungen des EKG's, der Herzgröße, Verbesserungen der Nierenfunktion, Senkung des intraokulären Netzhautarteriendrucks sind weitere Effekte der Heparintherapie.

WIRKUNG DES HEPARINS AUF DEN GEFÄSSINHALT



(nach A. Winterstein, 1960)

Heparin wird aus den mastzellreichen Organen wie Leber, Lunge, Darm gewonnen.
Die hauptsächliche Quelle für das derzeit im Handel befindliche Heparin stellt die Rinderlunge dar.

Heparin kann bei der parenteralen Anwendung

1. als Dauerinfusion
2. als intermittierende i.v. Injektion
3. als i.m. Injektion
4. als subcutane Injektion

verabreicht werden.

Dauertropfinfusionen, intermittierende i.v.-Injektionen dienen vorwiegend der Einleitung einer Therapie. Der sicherste therapeutische Effekt wird der Dauertropfinfusion zugeschrieben, jedoch sollte nur ein erfahrener Therapeut die Dosis bestimmen, da sie von Patient zu Patient variiert.

Heute gehen die therapeutischen Bemühungen eher dahin, die postoperative Thrombosebereitschaft durch prophylaktische Gabe von niedrig dosiertem Heparin zu verhindern.
Dieses Konzept geht auf BAUER (1954) und LENGGENHAGER (1955) zurück. Auch MATIS und MAYER (1957) berichteten über erfolgreiche regionale Gerinnungshemmung mit Thrombocid i.m. oder im Bereich des Ansatzes der Achillessehne zur Thrombosebehandlung.

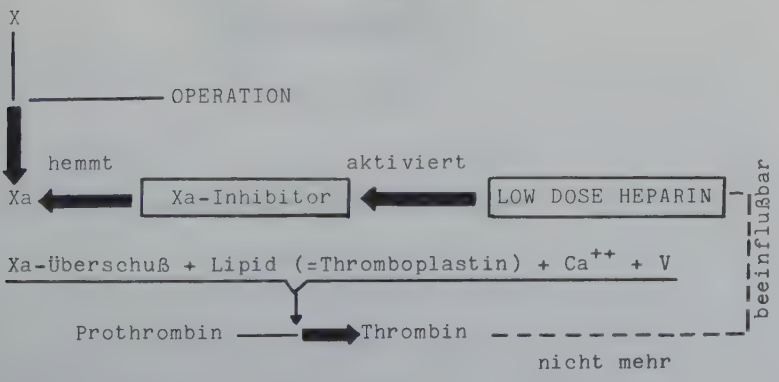
Den entscheidenden Anstoß zur niedrig dosierten Heparinprophylaxe gab SCHARNOFF (1966).

KAKKAR entwickelte die Vorstellungen von SCHARNOFF weiter und modifizierte die Heparindosierung. In groß angelegten Studien konnte die Wirksamkeit der low dose-Heparintherapie erwiesen werden (KAKKAR, GRUBER, etc.)

Eine Erklärung für die Wirksamkeit des niedrig dosierten Heparins gelang erst, als WESSLER und YIN zeigen konnten, daß niedrig dosiertes Heparin an einer zentralen Stelle der Gerinnungskaskade, nämlich der Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa angreift. Heparin hemmt hier - wahrscheinlich über die Aktivierung von Antithrombin III - die Umwandlung von Faktor X in Faktor Xa.

In den folgenden Jahren wurden weitere Angriffspunkte der low-dose-Heparintherapie ersichtlich. Neben dem Faktor Xa hemmt Heparin auch den Faktor XIIa, XIa und IXa, also die Vorstufe der Blutthrombokinase (ROSENFIELD).

Nach parenteraler Gabe wird Heparin hauptsächlich durch das Ferment Heparinase in Leber und Niere abgebaut. Zu einem Drittel wird Heparin unverändert im Urin als sogenanntes Uroheparin über die tubuläre Sekretion ausgeschieden.



Entscheidend bei der Thrombose-Verhinderung: Heparin aktiviert einen Xa-Inhibitor - und dessen Aktivität wiederum kompensiert die Aktivität des durch das Operationstrauma aktivierten Faktors X (Xa).

PATHOPHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN ZUR ENTSTEHUNG DER POST-OPERATIVEN THROMBOEMBOLIEN

Bei der Bildung eines Blutgerinnsels sind Veränderungen der Gefäßwand, gesteigerte Blutgerinnungstendenz und verlangsamte Zirkulation beteiligt, die von VIRCHOW erstmals in diesem Zusammenhang beschrieben wurden und seither VIRCHOW'SCHE TRIAS genannt werden.

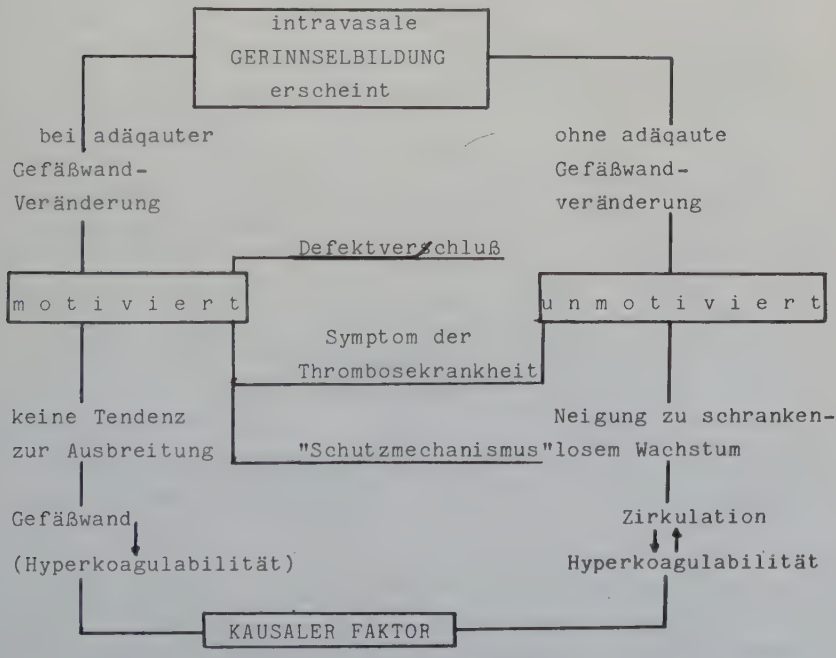
Formale Thrombogenese

Kausale Thrombogenese

(nach Dick, 1958)

Das Nachlassen der Zirkulationsverhältnisse verursacht eine gesteigerte Gerinnungstendenz und gesteigerte Ödembildung. Gefäßwandveränderungen sind ein wesentlicher Moment für die Entstehung eines Gerinnsels.

Während Operationen werden durch Gefäßverletzungen aktivierte Gerinnungsfaktoren über den venösen Abfluß des Operationsgebietes in den Blutkreislauf eingeschwemmt. Diese können Thrombosen verursachen und zwar fern dem Operationsgebiet an Orten venöser Stase (z.B. Beinvenen oder Beckenvenen).



(modifiziert nach MATIS, 88)

Die postoperative Lungenembolie hat ihre Ursache in der Immobilisierung der Patienten, den operativen Manipulationen und in der Narkose.

P R O B L E M S T E L L U N G

Die niedrig dosierte Heparintherapie hat sich in mehreren großen Studien als wirkungsvoll in der Verhütung von postoperativen thromboembolischen Komplikationen erwiesen. Allerdings bestehen Unklarheiten über die Art, Dauer und Menge der Heparintherapie. Insbesondere erscheint auch klärungsbedürftig, ob die sowohl für den Patienten wie für das Krankenhauspersonal aufwendige dreimal tägliche Dosierung im achtstündlichen Intervall nicht durch eine weniger aufwendige, gleich effektive, zweimal täglich durchzuführende Dosierung ersetzt werden kann.

Wir wollten an einem größeren Patientenkollektiv klären, ob ein Unterschied in der Inzidenzrate von Lungenembolien beim üblichen Dosierungsschema von 3 x 5.000 i.E. Heparin pro die gegenüber einer modifizierten Heparingabe von 2 x 7.5000 i.E. Heparin pro die (bis 75 kg Körpergewicht, darüber hinaus 2 x 10.000 i.E. pro die) besteht. Diese Untersuchungen sollten an zwei Patientenkollektiven durchgeführt werden, die hinsichtlich des Alters, des Geschlechts und der Art des operativen Eingriffs vergleichbar waren. Zur Diagnostik der thromboembolischen Komplikationen bedienten wir uns der gängigen klinischen und laborchemischen Parameter.

Neben thromboembolischen Komplikationen in diesen unterschiedlichen Gruppen interessierte uns das Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen, wie Blutungsbereitschaft, Blutverlust, Allergien, etc. in Folge der Heparinprophylaxe.

E I G E N E M E T H O D I K

Es wurden zwei Patientengruppen gebildet.
Die erste Gruppe erhielt 3 x 5.000 i.E. Heparin s.c. pro 24. Std.. Die zweite Gruppe erhielt 2 x 7.500 i.E. Heparin-Einheiten s.c. pro 24. Std. bis 75 kg Körpergewicht und 2 x 10.000 i.E. Heparin bei einem Körpergewicht über 75 kg.

Der Patientenkreis wurde folgendermaßen festgelegt:
Subcutane Heparinprophylaxe erhielt:

1. Jeder Patient über 25 Jahre, bei dem eine größere Operation geplant und ein voraussichtlicher Krankenhausaufenthalt von mehr als 5 Tagen zu erwarten war.

2. Unfallpatienten über 25 Jahre mit größeren Traumen und einem voraussichtlichen Krankenhausaufenthalt von mehr als 5 Tagen.

Als Kontraindikation für eine subcutane Heparinprophylaxe galten Patienten mit:
- intraabdominellen Blutungen,
- Contusio cerebri oder Verdacht auf intracranielle Blutung,
- Niereninsuffizienz,
- Hämorrhagischer Diathese,
- ausgeprägtem Ikterus oder schwerem Leberschaden,

und Patienten, die bereits hausärztlich mit anderen gerinnungshemmenden Medikamenten behandelt wurden (z.B. Marcumar, Colfarit).

Zeitpunkt der ersten Heparin-Injektion und Folgeinjektionen

1. Bei geplanten Operationen wurde die 1. Injektion s.c. 8 Stunden vor der Operation verabreicht. Die 2. Injektion erfolgte nach der Operation am Abend des Operationstages. Die folgenden Injektionen dann in 8 bzw. 12- stündigen Abständen.

2. Bei Notfalloperationen erfolgte die erste Injektion am Abend des Operationstages (ungefähr 10 Stunden postoperativ). Die folgenden Injektionen wurden wiederum in 8 bzw. 12- stündigen Intervallen durchgeführt.

3. Bei Unfallpatienten wurde die erste Injektion sofort nach Einlieferung gegeben, dann weitere Injektionen in 8 bzw. 12- stündigen Abständen.

Die subcutane Heparinprophylaxe wurde bis zum 7. postoperativen Tag fortgeführt. Bei bettlägerigen Patienten wurde die Prophylaxe bis zur Mobilisation weitergeführt.

E R G E B N I S S E

In der folgenden Tabelle sind die beiden Gruppen im Vergleich zusammengestellt. In der zweiten Gruppe ist das Geschlechtsverhältnis zugunsten des weiblichen Geschlechts verschoben (über 20 % mehr Frauen als Männer). In der zweiten Gruppe ist auch der Anteil an operativ versorgten Unfallpatienten höher als in der ersten Gruppe (witterungsbedingte Schnee- und Eisunfälle).

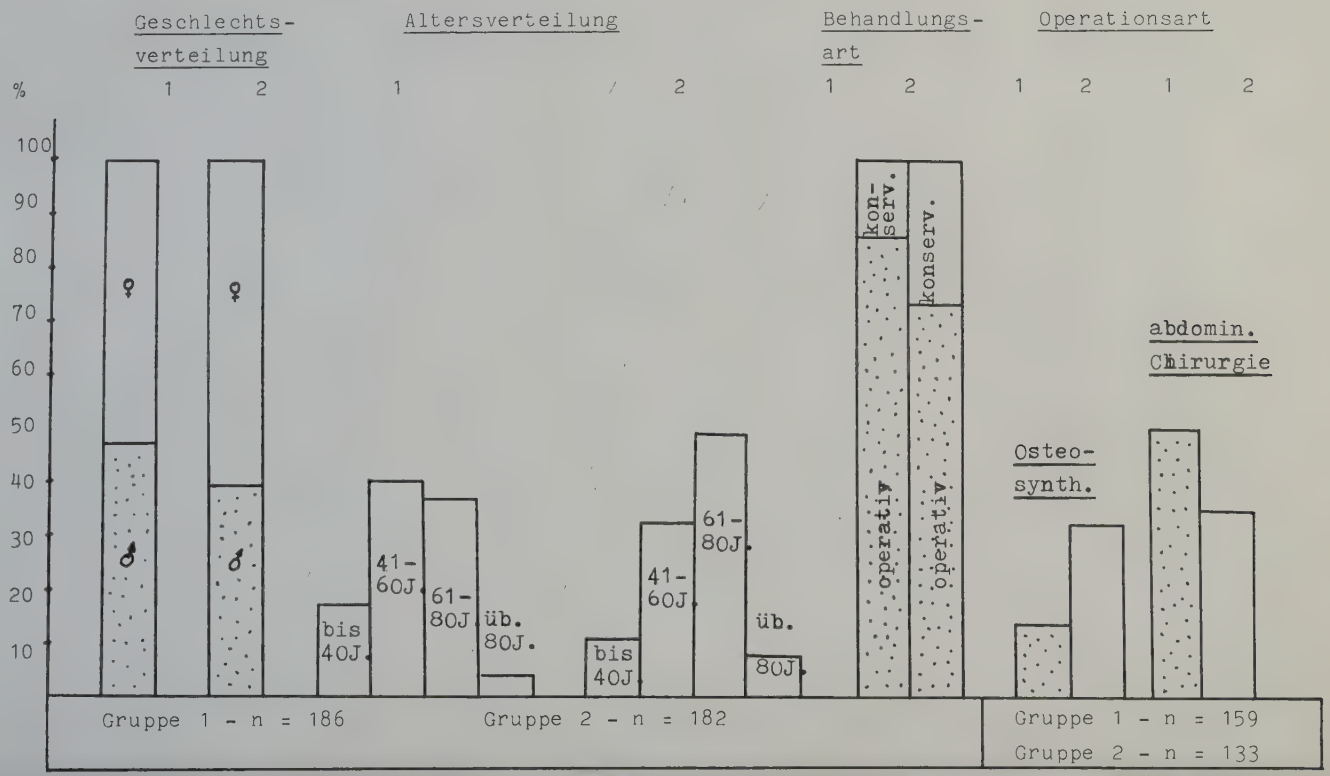
Die beiden Gruppen im Vergleich (Tabelle 1)

	Erste Gruppe (3 x 5000 i.E.)	Zweite Gruppe (2 x 7500 i.E.)
Patienten insgesamt	186	182
davon männliche	88 Pat. = 47,3%	71 Pat. = 39,0%
davon weibliche	98 Pat. = 52,7%	111 Pat. = 61,0%
Durchschnittsalter	56,5 Jahre	60,4 Jahre
Behandlungsart:		
operativ behandelte Pat.	159 = 85,5 %	133 = 73,0 %
konservativ behand. Pat.	27 = 14,5 %	49 = 27,0 %
	(186 = 100 %)	(182 = 100 %)
Anteil der Unfallpatienten an den Operationen	36 = 22,6 % (159 Op. =100%)	60 = 45,0 % (133 Op. =100%)
Durch Osteosynthese operativ versorgte Patienten (einschl. Endoprothesen)	22 = 13,8 % (159 Op. =100%)	43 = 32,3 % (133 Op. = 100%)

Abb.1

Vergleich der zwei Gruppen nach Geschlecht, Alter und Behandlungsart

Gruppe 1 = 3 x 5.000 i.E. Gruppe 2 = 2 x 7.500 bzw. 10.000 i.E. Heparin

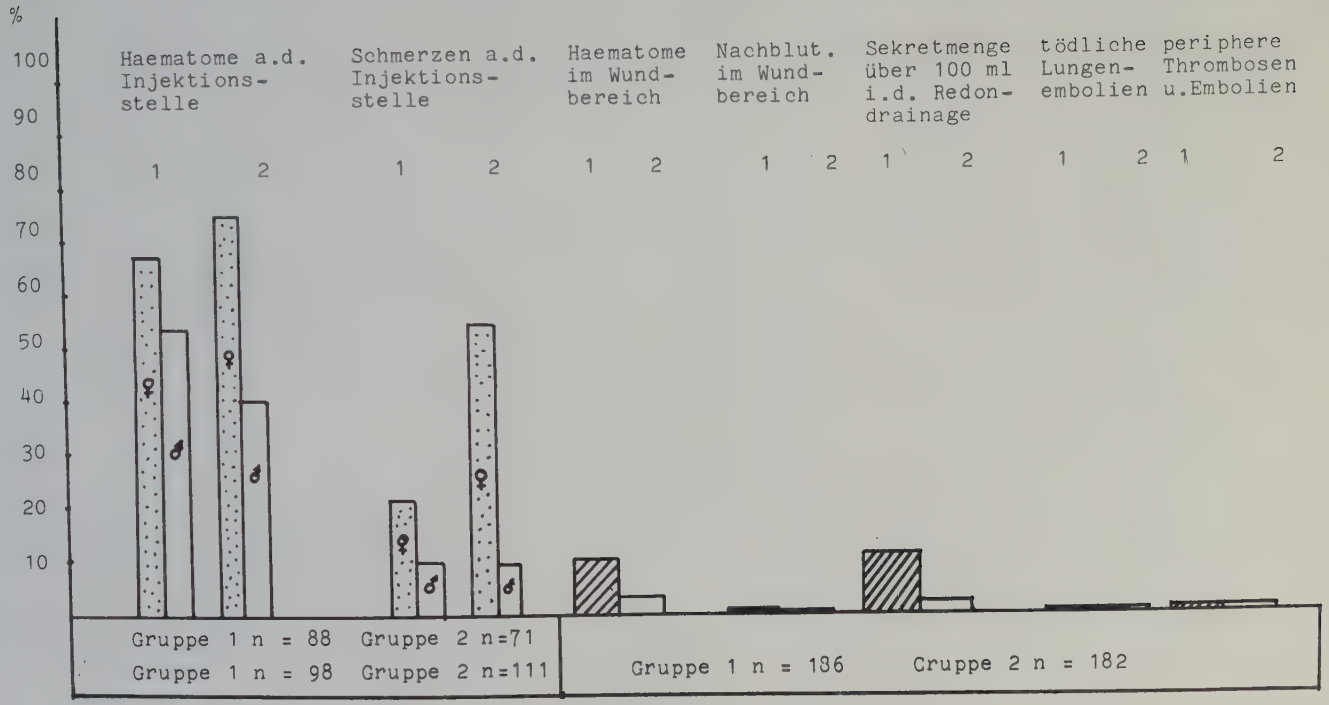


In der folgenden Tabelle ist die Häufigkeit der unerwünschten Nebenwirkungen in beiden Gruppen zusammengefaßt. Während die Thromboembolierate in beiden Gruppen gleich ist, ist die Anzahl der unerwünschten Nebenwirkungen in der modifizierten Heparingruppe, die lediglich zweimal pro Tag Heparin in einer Dosierung von 2 x 7.500 - 10.000 i.E. erhielt, deutlich weniger ausgeprägt als in der ersten Gruppe. Dies ist sowohl an der verminderten Rate der Hämatome im Operationsbereich erkennbar, als auch an dem geringeren Blutverlust, gemessen an der durch Redondrainage verlorenen Flüssigkeit aus der Wunde.

Tabelle 2 Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen im Gruppenvergleich

Nebenwirkungen	Gruppe 1 (3 x 5.000) n = 186	Gruppe 2 (2 x 7.500) n = 182
Hämatome an der Injektionsstelle	67,3 % d.Frauen n = 98 54,5 % d.Männer n = 88	75,6 % d.Frauen n = 111 40,8 % d.Männer n = 71
über Schmerzen an der Injektionsstelle klagten	22,4 % d.Frauen n = 98 10,2 % d.Männer n = 88	55,8 % d.Frauen n = 111 9,8 % d.Männer n = 71
Hämatome im Operationsbereich bildeten sich bei	10,7 % aller Patienten n = 186	3,3 % aller Patienten n = 182
Nachblutungen im Wundbereich	1 % aller Patienten	0,5 % aller Patienten
Lungenembolien ohne: letalen Ausgang Lungenembolien mit:	1,07 % = 2 Patienten 0,53 % = 1 Patient	1,64 % = 3 Patienten 0,54 % = 1 Patient
oberflächliche Thrombophlebitis	0,53 % = 1 Patient	0,54 % = 1 Patient
arterielle Embolie	0,53 %	0,54 %
"allergische Hautreaktion"	2,7 % aller Patienten	2,1 % aller Patienten
Sekretmenge in der Redondrainage: unter über	100 ml 32 % 100 ml 11,3 %	40 % 2,2 % aller Patienten
Abbruch der Heparinprophylaxe	2,1 %	4,9 %

Abb.2 Häufigkeit unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen im Gruppenvergleich



In Abbildung 3 ist die Aufteilung der Thromboembolien und die Aufteilung der Nebenwirkungen bezüglich Alter und Geschlecht getrennt aufgetragen. Diese Abbildung ist in Tabelle 3 nochmals zusammengefaßt.

Wie aus den Abbildungen und Tabellen ersichtlich, ergibt sich kein richtungsweisendes Ergebnis; abgesehen von der klinisch bekannten Tatsache, daß Patienten über 40 Jahre bezüglich thromboembolischer Komplikationen mehr gefährdet sind, sind die Analysen nicht stichhaltig.

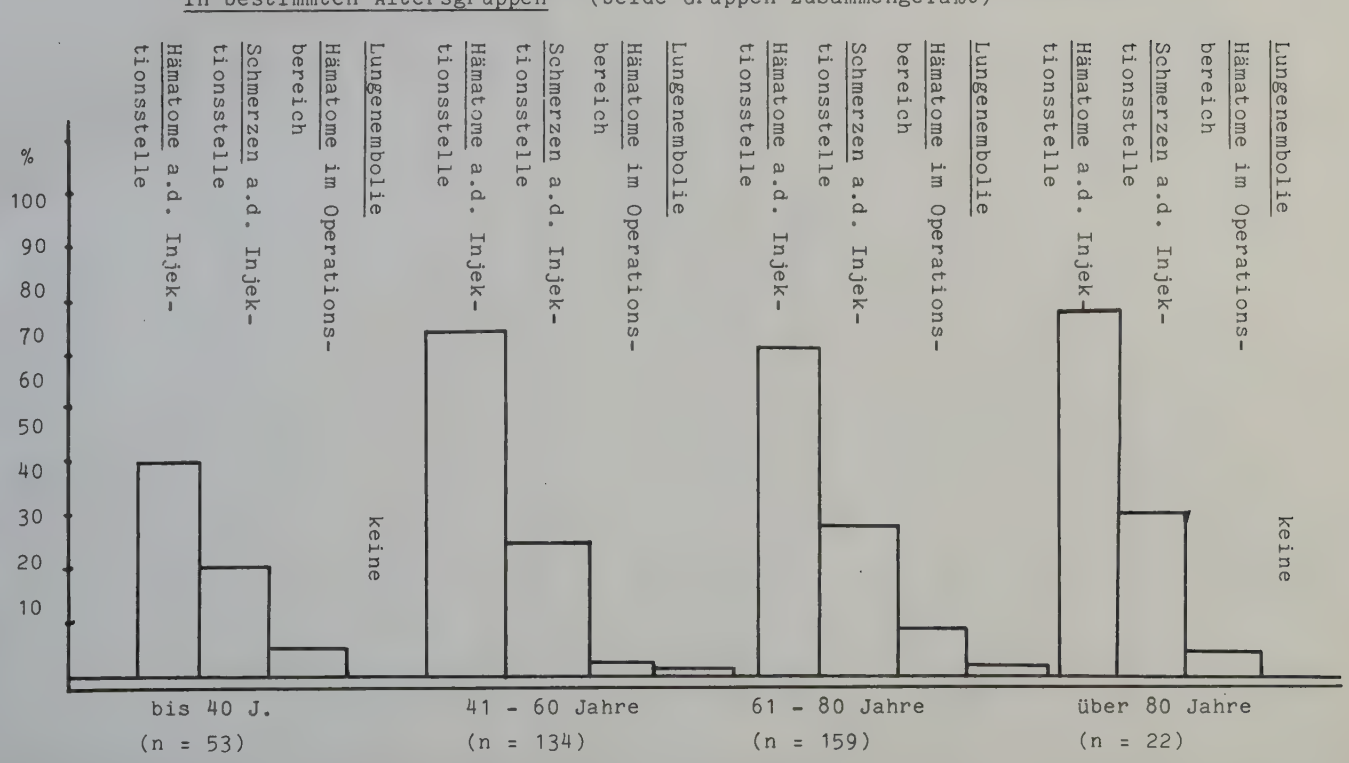
Tab.3 Häufigkeit verschiedener unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen in bestimmten Altersgruppen

(beide Gruppen zusammengefaßt)

Altersgruppe	Patientenzahl (100 %)	Nebenwirk.- u.Kompl.anzahl	%
Hämatome an der Injektionsstelle:			
bis 40 Jahre	53	21	39,6 %
41 - 60 Jahre	134	86	64,2 %
61 - 80 Jahre	159	98	61,6 %
über 80 Jahre	22	15	68,2 %
Schmerzen an der Injektionsstelle:			
bis 40 Jahre	53	11	20,7 %
41 - 60 Jahre	134	34	25,3 %
61 - 80 Jahre	159	45	28,3 %
über 80 Jahre	22	9	40,9 %

Altersgruppe	Patientenzahl (100 %)	Nebenwirk.-u. Kompl.anzahl	/ %
Hämatome im Operationsbereich:			
bis 40 Jahre	53	3	5,6 %
41 - 60 Jahre	134	4	2,9 %
61 - 80 Jahre	159	11	9,4 %
über 80 Jahre	22	1	4,5 %
Lungenembolien ohne (mit) letalem Ausgang:			
bis 40 Jahre	53	0	0
41 - 60 Jahre	134	2	1,5 %
		(1)	(0,7 %)
61 - 80 Jahre	159	3	1,8 %
		(1)	(0,6 %)
über 80 Jahre	22	0	0

Abb.3 Häufigkeit verschiedener unerwünschter Nebenwirkungen und Komplikationen in bestimmten Altersgruppen (beide Gruppen zusammengefaßt)



Fallbeschreibungen der Patienten,
bei denen Komplikationen auftraten

Erste Gruppe: 3 x 5.000 i.E. Heparin

Lungenembolien

1) B. H., 61 Jahre: Osteochondritis dissecans am Knie, weiblich nach Sturz am 19.4.1976, keine Risikofaktoren bekannt.
Operation am 20.4.1976.
Am 5.5.1976: starke Schmerzen Im Thorax rechts basal.
Röntgen Thorax: Verschattung rechts basal.
Verlauf: Patientin wurde marcumarisiert.
14 Tage nach der Entlassung verstarb die Patientin unter ungenügender Marcumarbehandlung unter dem klinischen Bild einer akuten ausgedehnten L.E. zu Hause.

2) B. M., 62 Jahre: Rippenfraktur, Zustand nach Mammacarcinom. Am 15. Tage wurde nach weiblich voller Mobilisation der Patientin die Heparinprophylaxe abgeschlossen. Am 16. Tage klagte die Patientin über stechende Schmerzen im linken Thorax, die plötzlich aufgetreten waren.
Röntgen Thorax: streifenförmige Verschattung im Thorax links basal, Erguß li. basal lateral.
Verlauf: erneuter Beginn mit 3 x 5.000 i.E. Heparin s.c., Antibiotika, Punktion des Ergusses, histologisch: einzelne Entzündungszellen.

Langsame Rückbildung des Ergusses, Entlassung bei Wohlbefinden, nachdem am 41. Tage das s.c. Heparin abgesetzt worden war.

3) H. K., 59 Jahre: männlich — Blutendes Ulcus ventriculi, stat. Aufnahme am 22.12.1975. Nach zunächst konservativer Therapie erfolgte am 29.12.1975 die Laparotomie mit Resektion nach Billroth II. Embolieprophylaxe mit Heparin, erstmals 8 Stunden postoperativ. Nach Mobilisation des Patienten Ende der Heparinprophylaxe am 7. postoperativen Tag.
Am 9. postoperativen Tag nachts aus dem Schlaf heraus stechende Schmerzen im linken Thoraxbereich.
Röntgen Thorax: Verschattung links basal.
Verlauf: erneuter Beginn der s.c. Heparininjektionen, Vorbeugung der Infarktpneumonie mit Penicillin. Am 14. postoperativen Tag plötzlicher Tod, ~~vermutlich~~ aufgrund einer erneuten Lungenembolie.

Arterielle Embolie der A. iliaca com. rechts

T. H., 70 Jahre: weiblich — Mediale Oberschenkelhalsfraktur links am 12.5.1976.
An Risikofaktoren fanden sich Diabetes mellitus., Struma mit Einengung der Trachea, ausgeprägte Arteriosklerose, ausgeprägte Varicosis bds..
Am 26.5.1976 unter s.c. Heparinprophylaxe plötzliche, sehr starke Schmerzen im rechten Bein, Pulslosigkeit bereits in der Arteria femoralis. Im Oszillogramm nur völlige Pulslosigkeit festzustellen. Am gleichen Tag Thrombektomie.

Postoperativ 20.000 i.E. Heparin i.v., neben Bluttransfusionen. Am 2. postoperativen Tag Lungenembolie links, Entgleisung des Diabetes, erhebliche Blutgerinnungsstörung mit Quickwert von unter 5 %, PTT 92,8 sec.. Erneuter Hb.-Abfall durch Nachblutung im Wundbereich. Daraufhin absetzen der Heparintherapie. Am 3.7.1976 Embolie der Art. poplitea rechts. Am 7.7.1976 Amputation des rechten Beines im Oberschenkel. Postoperativ wurde die Patientin marcumarisiert. Entlassung am 22.7.1976 bei relativ erholtem AZ.

Fallberschreibung der Patienten, bei denen Komplikationen auftraten

Zweite Gruppe : 2 x 7.500 bzw. 2 x 10.000 i.E. Heparin

Lungenembolien

1) A. A., 58 Jahre: weiblich — Cholecystolithiasis, Cholecystektomie am 9.3.1977. Patientin erhielt vom 9.3. - 17.3.1977 2 x 10.000 i.E. Heparin. Am 19.3.1977 plötzliche stechende Schmerzen im Thorax beidseits.
Röntgen Thoraxübersicht: streifenförmige Verschattung beidseits basal.
Ferner Leukozytose und LDH-Anstieg. Im EKG vorübergehende T-Negativierung.
Die Patientin wurde erneut heparinisiert und am 31.3.77 bei Wohlbefinden entlassen.

2) Sch. E., 69 Jahre: Hernia inguinalis incarcerata.
weiblich Am 14.1. Herniotomie, zahlreiche Risikofaktoren: Diabetes mellitus, art. Hypertonus, in der Anamnese zwei Jahre zuvor Herzinfarkt, Struma.
Patientin erhielt 2 x 7.500 i.E. Heparin vom 14.1.bis 25.1.. Am 28.1. plötzlich aufgetretener stechender Schmerz im linken Thorax mit Atemnot.
Röntgen Thoraxübersicht: beidseits basal streifenförmige Verschattungen.
Ab 28.1. Dauertropf mit Heparin i.V..
Am 11.3. bei Wohlbefinden entlassen.

3) L. E., 53 Jahre: Mammacarcinom links.
weiblich Radikaloperation der linken Mamma am 21.6.. Am 7.7. unter 2 x 7.500 i.E. Heparin stechende Schmerzen im rechten Thorax, leichte Atemnot. Überlappend Umstellung auf Marcumar.
Am 16.7. bei Wohlbefinden entlassen.

4) St. J., 77 Jahre: Schenkelhalsfraktur links, einige
weiblich Risikofaktoren wie ausgeprägte Arteriosklerose, Struma mit Einengung der Trachea, Lungenemphysem.
Am 7.6. Osteosynthese (Y-Nagelung), am 16.6. ausgedehnte Beckenvenenthrombose unter Heparin. (2 x 10.000), Tod am 18.6. durch schwere Lungenembolie (durch Sektion bestätigt).

Fallbeschreibungen der Patienten, bei denen Komplikationen auftraten

Zweite Gruppe : 2 x 7.500 bzw. 2 x 10.00 i.E. Heparin

Arterielle Embolie der Art. femoralis rechts

B. W., 76 Jahre: männlich — Plattenepithelcarcinom mit Metastasierung in den regionalen Lymphknoten im rechten Bein.
Am 11.2.77 unter Heparinschutz Lymphknotenexstirpation und Probeexcision aus dem tumorverdächtigen Ulcusbezirk zur diagnostischen Abklärung. Am 23.2. unter Heparin Embolie der Art. femoralis rechts. Trotz relativer Kontraindikationen (Alter, Hypertonus) sofortiger Beginn einer Streptokinasetherapie. Im Anschluß und überlappend Heparin- und Marcumar-Behandlung, mit gutem Erfolg. Am 18.3.77 Entlassung bei gut durchbluteter Extremität rechts unten.

Tiefe Beinvenenthrombose

Pf. M., 70 Jahre: weiblich — Tibiakopffraktur am 7.8.1976. An Risikofaktoren fanden sich Koronarinsuffizienz, Struma mit erheblicher Einengung der Trachea, Arteriosklerose.
Konservative Behandlung der Fraktur.
Am 1.9.1976, unter Heparinprophylaxe, tiefe Beinvenenthrombose des linken Beines mit Überwärmung, livider Verfärbung und schmerzhafter Schwellung.
Die Patientin wurde überlappend marcumarisiert und am 22.10.1976 bei Wohlbefinden entlassen.

B E S P R E C H U N G und D I S K U S S I O N der E R G E B N I S S E

Die verschiedenen Möglichkeiten der Thromboembolieprophylaxe (physikalische Behandlung, Aggregationshemmer, Antikoagulantien) haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen und zunehmend Verbreitung gefunden.

Noch vor 10 - 12 Jahren führten nur etwa 3 - 6 % der Chirurgen in der Bundesrepublik Deutschland eine generelle oder gezielte Thromboembolieprophylaxe durch. Probleme der Organisation, der Überwachung und die Nebenwirkungen der Antikoagulantien waren die Hauptgründe für diese Zurückhaltung (KOSLOWSKI 1977). Die aus vielen vergleichenden Studien gewonnenen Erkenntnisse über die Effektivität thromboembolieprophylaktischer Verfahren zwingen uns heute jedoch, diese Möglichkeiten der prophylaktischen Medizin auszuschöpfen. (MAURER, 1977).

Aus dem Sektionsgut pathologischer Universitätsinstitute wurde schon seit Jahrzehnten über eine venöse Thromboserate von 20 - 30 % berichtet. Wie sich in retrospektiven Studien zeigte, wurden davon weniger als 5 % der Thrombosen klinische erfaßt (WENZEL et al.)

Durch die Einführung wenig invasiver Untersuchungsmethoden wie Radiofibrinogentest, Doppler-Ultraschallverfahren und Lungenperfusions-Szintigraphie in die Forschung wurden diese hohen Thromboseraten auch intra vitam erfaßt. So entwickelt nach den Untersuchungsergebnissen von GRUBER 1977 jeder

dritte Patient (über 40 Jahre) postoperativ eine tiefe Beinvenenthrombose. Auffallend ist die hohe Inzidenzrate an tiefen Beinvenenthrombosen selbst bei kleineren Eingriffen, wie Appendectomien, anorectalen Eingriffen, von ca. 37 % (ENCKE 1977).

Ganz im Gegensatz zur Häufigkeit des Erscheinens tiefer Beinvenenthrombosen steht ihre geringe klinische Symptomatik im Frühstadium.

2/3 der tiefen Venenthrombosen können klinisch nicht diagnostiziert werden. Erschwerend kommt hinzu, daß die Diagnose der FVT auf Grund der klinischen Sympomatik wie Schmerzen, Schwellung unterhalb des Knies in 50 % der Fälle falsch positiv ist (GRUBER). Auf Grund dieser Erkenntnisse wird heute eine generelle Thromboembolieprophylaxe gefordert (Round table-Gespräch Chir. Kongreß 1977).

Die niedrig dosierte Heparintherapie als prophylaktische Maßnahme zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen ist heute akzeptiert. Es soll damit keine Hemmwirkung auf die Gesamtgerinnung ausgeübt, sondern die operationsbedingte Gerinnungssteigerung abgefangen werden (TILSNER, 1977). In großen Studien von KAKKAR et al. 1971 war die Inzidenz an Lungenembolien durch low-dose Heparinprophylaxe statistisch signifikant vermindert.

Die niedrig dosierte Heparintherapie als prophylaktische Maßnahme zur Verhütung thromboembolischer Komplikationen ist heute akzeptiert. In großen Studien von KAKKAR et. all 1971 war die Inzidenz an Lungenembolien statistisch signifikant vermindert durch low-dose-Heparinprophylaxe.

Auch Forschungsergebnisse aus neuester Zeit bestätigen die Wirksamkeit dieser Form der Embolieprophylaxe. In den Untersuchungen von SCHÖNDORF 1979 konnte die Lungenembolierate von 3,9 % in einer unbehandelten Kontrollgruppe auf 1,9 % bei der Gruppe die mit 3 x 5.000 i.E. Heparin behandelt wurden gesenkt werden. Allerdings besteht über die Dosismenge und die Dosierungsintervalle keine einheitliche Meinung. Dies ist zum Teil durch die Heterogenität des Operationsgutes bedingt.
Während im gynäkologischen Fachbereich infolge weniger traumatisierender Eingriffe in der Regel 2 x 5.000 i.E. Heparin pro die als Thromboseschutz ausreichen, ist diese Dosierung bei ausgedehnteren Eingriffen, etwa in der Bauchchirurgie oder bei Polytraumatisierten, ungenügend. Wie die Untersuchungen von KAKKAR zeigten, empfiehlt sich hier, die Heparinprophylaxe aus 3 x 5.000 i.E. Heparin pro die zu erhöhen.

Wie gerinnungsphysiologische Untersuchungen zeigen, wird mit dieser Dosierung der zum Thromboseschutz ausreichende Heparinspiegel von 0,04 i.E./ml Plasma in der Regel nicht unterschritten (BROZOVIC, 1974).

Obwohl dieses Konzept der Heparingabe bei Risikopatienten theoretisch und experimentell begründet ist, stößt es in der klinischen Praxis auf Schwierigkeiten. Dies hängt sowohl mit der Belästigung des Patienten als auch mit der zusätzlichen Mehrarbeit für das Krankenhauspersonal zusammen.

Das Ziel der vorliegenden Untersuchungen war es, an Hand des Operationsgutes eines Kreiskrankenhauses zu klären, ob die postoperative Thrombosebereitschaft durch eine modifizierte, in der Dosis erhöhte aber im Zeitintervall verlängerte Heparinmedikation, sich in ähnlichem Ausmaß wie mit der klassischen Dosierung verhindern ließ.

Außerdem sollte geklärt werden, ob durch dies geänderte Schema ähnliche Nebenwirkungen der Heparintherapie auftraten, oder diese Nebenwirkungen in ihrem Ausmaß vermindert waren. Die große Fallzahl der hier in der Studie aufgenommenen Patienten erlaubte, auch statistisch eindeutige Aussagen zu machen.

In der Gruppe, die mit dem für Risikopatienten üblichen Schema con 3 x 5.000 i.E. Heparin/die behandelt worden war, ergaben sich bei 2 Patienten gleich 1,07 % Lungenembolien ohne letalen Ausgang, bei einem Patienten gleich 0,53 % eine Lungenembolie mit letaler Folge. Bei einem Patienten gleich 0,53 % trat eine arterielle Embolie auf, bei einem Patienten konnte eine oberflächliche Thrombophlebitis diagnostiziert werden. Die Häufigkeit tödlich verlaufender Lungenembolien liegt damit im Rahmen anderer Studien (ENCKE).

Interessant war nun der Vergleich mit der modifizierten Patientengruppe, die nur zweimal pro die Heparin erhielten. Hier zeigte sich erfreulicherweise kein Unterschied in den thromboembolischen Komplikationen. Während die Lungenemboliefreuqenz ohne letalen Ausgang mit 1,64 % geringfügig, aber nicht statistisch signifikant, gegenüber der ersten Gruppe mit 1,07 % erhöht war, war die

Häufigkeit der Lungenembolien mit letalem Ausgang, mit je einem betroffenen Patienten sowie die Inzidenz an arteriellen Embolien bzw. Thrombophlebitiden bei beiden Gruppen gleich.

Obwohl diese Ergebnisse nur auf Grund der gängigen klinischen und laborchemischen Analysen gewonnen wurden, ohne daß aussagekräftige Methoden zur Diagnostik von Thrombosen wie Venographie oder Applikation von markiertem Fibrinogen verwandt wurden, erlaubt diese Studie trotzdem für die klinische Praxis gültige Aussagen, da die beiden hier untersuchten Gruppen mit denselben Kriterien beurteilt wurden.
Auf Grund der vorliegenden Ergebnisse ist die Thromboseprophylaxe mit dem modifizierten Schema der zweimal täglichen Dosierung von Heparin genauso wirksam, wie die übliche von KAKKAR vorgeschlagene dreimal tägliche Heparingabe.

Wie steht es nun mit den Nebenwirkungen der Heparintherapie? Von der Theorie her wäre zu erwarten, daß Blutungsbereitschaft bzw. Blutverlust unter der "kontinuierlichen Gerinnungshemmung" während der dreimal täglichen Heparingabe größer ist, als mit der in größeren Zeitintervall durchgeführten "Heparinstoßtherapie".

Es könnte aber auch argumentiert werden, daß durch die mit "Stoßtherapie" zugeführte größere Heparinmenge die Hämostase eher gestört wird, als durch die zwar kontinuierliche aber dafür nicht so ausgeprägte Gerinnungshemmung bei dreimal täglicher Dosierung.

Als Ergebnis läßt sich festhalten, daß, im Gegensatz zum Thromboseschutz, sich die beiden Patientenkollektive in Bezug auf die aufgetretenen Nebenwirkungen doch unterschiedlich verhielten.

Sowohl die Zahl der Wundhämatome als auch die Menge der durch Redondrainage gewonnenen Flüssigkeit aus dem Operationsbereich war in der "kontinuierlichen Dosierungsgruppe" mit dreimal täglich Heparin weit ausgeprägter als in der modifizierten Gruppe mit zweimal täglich Heparin pro die. Dementsprechend war auch die Wundheilung in der modifizierten Gruppe weniger beeinträchtigt.

Zusammenfassend läßt sich damit folgendes feststellen:

1. Die Heparinprophylaxe ist im modifizierten, zweimal täglich durchgeführten Intervall in höherer Einzeldosierung genauso wirksam, wie die bisher durchgeführte "kontinuierliche Heparinprophylaxe" mit dreimal 5.000 i.E. Heparin pro die.

2. Die Nebenwirkungen der Heparinprophylaxe im modifizierten Schema waren in Bezug auf Blutungskomplikationen deutlich geringer als im "kontinuierlichen Schema".

Bei der Beurteilung der Wirksamkeit einer Thromboembolieprophylaxe stehen (nach MAYER) den verhüteten thromboembolischen Komplikationen (tödliche Lungenembolien, Beinvenenthrombosen) die induzierten Blutungskomplikationen gegenüber.

Die Zusammenfassung beider entspricht dem Nutzen der vorsorglichen Gerinnungshemmung.

Beurteilt man die beiden hier untersuchten Patientenkollektive nach diesen Kriterien, läßt sich feststellen, daß der Nutzen der modifizierten, zweimal täglich verabreichten Heparindosierung aufgrund der geringeren Zahl an Blutungskomplikationen als höher bezeichnet werden kann.

Es kann daher für die klinische Praxis zur Prophylaxe der thromboembolischen Komplikationen in der postoperativen Periode eine zweimal tägliche Heparindosierung von 2 x 7.500 i.E. subcutan (respektive 2 x 10.000 i.E. für Patienten, die schwerer als 75 kg sind) als ausreichender Thromboseschutz mit geringer Blutungskomplikationsrate angesehen werden.

ZUSAMMENFASSUNG

An Hand des Patientengutes der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Calw wurden zwei Patientenkollektive gebildet, die unterschiedlich thromboembolieprophylaktisch behandelt wurden. Das erste Patientenkollektiv mit 186 Patienten erhielt dreimal 5.000 i.E. Heparin pro die, das zweite Kollektiv mit 182 Patienten 7.500 bzw. 10.000 i.E. Heparin pro die subcutan injiziert.

Es wurde untersucht, ob sich ein Unterschied in der Inzidenzrate von thromboembolischen Komplikationen und induzierten Blutungskomplikationen zwischen den beiden Gruppen ergab.

Die Anzahl tödlicher Lungenembolien war mit 0,5 %, das entspricht einem Patienten, bei den beiden Gruppen gleich; ebenso die Inzidenzrate an arteriellen Embolien und Beinvenenthrombosen. Die Häufigkeit nicht letaler Lungenembolien war in der ersten Gruppe mit 1,07 % = 2 Patienten geringfügig niedriger als in der zweiten Gruppe mit 1,67 % = 3 Patienten.

Die Häufigkeit an Blutungskomplikationen (in Form von ausgeprägten Wundhämatomen und der aus der Redondrainage gewonnenen Sekretmengen) war zwischen den Gruppen deutlicht different. Bei der ersten Gruppe fanden sich bei 10,7 % Wundhämatome sowie bei 10,3 % aller Patienten mehr als 100 ml Sekretmenge in der Drainage gegenüber 3,3 % bzw. 2,2 % bei der zweiten Gruppe. Auch die Anzahl stärkerer Nachblutungen war in der ersten Gruppe mit 1 % höher als in der zweiten Gruppe mit 0,5 %.

Einer gleichen Anzahl thromboembolischer Komplikationen in den beiden Gruppen steht eine deutlich höhere Zahl an induzierten Blutungskomplikationen in der ersten Gruppe im Vergleich zur zweiten Gruppe gegenüber.

Der Nutzen der Thromboembolieprophylaxe als Zusammenfassung von verhüteten thromboembolischen Komplikationen und induzierten Blutungskomplikationen ist bei der Dosierung mit 2 x 7.500 i.E. Heparin somit als höher zu bezeichnen.

LITERATURVERZEICHNIS

BROZOVIC, M., STIRLING, A., KLENERMAN, L.: Subcutaneous heparin and postoperative thromboembolism. Lancet II, 99, 1974

ENCKE, A.: Pathophysiologie der Thrombose. Langenbeck's Arch.Chir. 345 (Kongreßbericht 1977).

GASTPAR, H.: Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparins. Stuttgart, Schattauer, 1965.

GRUBER, U.F.: Klinische Diagnostik thromboembolischer Komplikationen. Langenbeck's Arch. Chir. 345 (Kongreßbericht 1977).

JAENECKE, J.: Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie. Stuttgart, Thieme, 1971.

KAKKAR, V. V.: Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. Bull.schweiz.Akad.med.Wiss. 29, 235, 1973.

KAKKAR, V. V.: Deep vein thrombosis, detection and prevention. Circulation 51, 8 - 19, 1975.

KAKKAR, V.V., CORRIGAN, T.P., FOSSARD, D.P.: Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Lancet II, 45 - 51, 1975.

KAKKAR, V.V., FIELD, E.S., NICOLAIDES, H.N., FLATE, V.T., WESSLER, S., YIN, E. TH.: Low doses of heparin in the prevention of deep vein thrombosis. Lancet II, 669 - 671, 1971.

KOSLOWSKI, L.: Thrombo-Embolie-Prophylaxe und -Therapie. Einführung. Langenbeck's Arch. Chir. 345 (Kongreßbericht 1977).

MATIS, P., MAYER, W.: Zur Thrombosetherapie und - prophylaxe mit dem Heparinoid Thrombocid. Zentralblatt für Chir., 21, 875-882, 1957

MAURER, G.: Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe. Stuttgart, Schattauer 1977.

MAYER, W.: Thromboembolie-Prophylaxe in der Chirurgie. Stuttgart, Schattauer, 1967.

SCHÖNDORF, T.H.: Untersuchungen zur Thromboseprophylaxe mit Heparin und Acetylsalizylsäure bei elektiven Hüftgelenksoperationen. Med. Welt 30, 170 - 173, 1979.

SHARNOFF, J.G.: Results in the prophylaxis of postoperative thromboembolism. Surg. Gyn. Obst. 123, 303, 1966.

SHARNOFF, J.G.: Low doses of heparin in prevention of deep vein thrombosis. Lancet II, 870, 1971.

SHARNOFF, J.G., BLASIO, G.: Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis. Lancet II, 1006 - 1007, 1970.

TILSNER, V.: Medikamentöse Thrombose-Prophylaxe mit Anticoagulantien. Langenbeck's Arch. Chir. 345 (Kongreßbericht 1977).

WENZEL, E., KESSLER, H., NIENHAUS, K.H.: Klinische Aspekte zur Epidemiologie und Ätiologie der venösen Thrombose. Postoperative Thromboembolie-Prophylaxe. Stuttgart, Schattauer 1977.

WESSLER, S.: Small doses of heparin and a new concept of hypercoagulability. Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.), 33, 81 - 86, 1974.

WESSLER, S., YIN, E. TH.: Theory and practice of mini-dose heparin in surgial patients. Circulation 47, 4, 671 - 676, 1973.

YIN, E. TH.: Effect of Heparin in the Neutralisation of Factor Xa and Thrombin by the Plasma alpha -2- Globulin Inhibitor. Thrombos.Diathes.haemorrh. (Stuttg.), 33, 43, 1974.

YIN, E. TH., WESSLER, S.: Heparin-accelerated Inhibition of Activated Factor X by its Natural Plasma Inhibitor. Biochem.Biophys.Acta (Amsterdam), 201, 387, 1970.

YIN, E. TH., WESSLER, S., STOLL, P. J.: Identity of plasma activated factor X inhibitor with antithrombin III and heparin cofactor. J.biol.chem. 246, 3712, 1971.

L E B E N S L A U F

Am 31. Dezember 1946 wurde ich,Bernd Otto Walz, als Sohn des Otto Walz und seiner Ehefrau Erika, geb. Schmidt, in Bruchsal geboren.
Von 1953 bis 1958 besuchte ich die Grundschule in Gondelsheim, anschließend bis Oktober 1966 das Melanchthon - Gymnasium Bretten.
Vom Januar 1967 bis April 1968 leistete ich meine Wehrpflicht (Gebirgspioniere) ab. Abitur am 13.10.1966.
Im April 1968 begann ich das Studium der Medizin an der Universität Heidelberg. Dort bestand ich im April 1969 das Vorphysikum und im Oktober 1970 das Physikum. Das medizinische Staatsexamen bestand ich am 11. Dezember 1973 mit dem Urteil "sehr gut".
Die Approbation zum Arzt erhielt ich am 28.Febr.1975.
Seit März 1975 arbeite ich als Assistenzarzt an der Chir. Abteilung des Kreiskrankenhauses Calw (Chefarzt Prof.Dr.W. Mayer) und befinde mich im 4. Ausbildungsjahr zum Facharzt für Chirurgie.